

Biodegradable composite paste, for medical applications e.g. as bone cement, contains bioresorbable liquid monomers, thickener, initiator-coated resorbable inorganic filler and activator-coated filler

Patent number: DE19939403
Publication date: 2001-02-22
Inventor: SCHNABELRAUCH MATTHIAS (DE); VOGT SEBASTIAN (DE)
Applicant: FZMB FORSCHUNGSZENTRUM FUER ME (DE)
Classification:
- International: A61L24/00; A61L24/00; (IPC1-7): A61L24/06; A61K6/08; C08L33/00; C08L87/00
- european: A61L24/00H9; A61L24/00R4
Application number: DE19991039403 19990819
Priority number(s): DE19991039403 19990819

[Report a data error here](#)

Abstract of DE19939403

Biodegradable composite material comprising a mixture of (A) a liquid component containing polymerizable, bioresorbable monomer(s) and optionally a bioresorbable thickener, (B) a solid component comprising a bioresorbable inorganic filler coated with a polymerisation initiator and (C) a similar filler coated with polymerisation activator.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 39 403 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 L 24/06
C 08 L 33/00
C 08 L 87/00
A 61 K 6/08

②① Aktenzeichen: 199 39 403.2
②② Anmeldetag: 19. 8. 1999
④③ Offenlegungstag: 22. 2. 2001

DE 199 39 403 A 1

⑦① Anmelder:
fzmb Forschungszentrum für Medizintechnik und
Biotechnologie e.V., 99947 Bad Langensalza, DE

⑦④ Vertreter:
Weidner, U., Ing. Faching. f. Schutzrechtswesen,
Pat.-Anw., 99610 Sömmerda

⑦② Erfinder:
Schnabelrauch, Matthias, Dr., 07745 Jena, DE; Vogt,
Sebastian, Dr., 07749 Jena, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE	198 18 210 A1
DE	40 29 230 A1
DE	38 19 777 A1
DE	31 28 923 A1
CH	6 65 357 A5
GB	15 60 992
US	58 14 681
US	43 69 262
EP	09 51 896 A2
WO	98 07 456 A1
WO	87 00 058 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Biologisch abbaubares Kompositmaterial

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft ein bioresorbierbares Kompositmaterial zur Anwendung in der Human- und Veterinärmedizin, insbesondere zur Verklebung von körpereigenem Hartgewebe, zur Fixierung von künstlichen Implantaten im bzw. am Knochenmaterial, zur Auffüllung von Knochendefekten sowie zur Herstellung von implantierbaren Formkörpern. Bekannte medizinisch verwendete Materialien haben unter anderem den Nachteil, daß sie nicht oder nicht ausreichend resorbierbar und durch neues Körpergewebe ersetzbar sind. Auch kann ihre Verarbeitbarkeit sowie ihre toxische Unbedenklichkeit nicht befriedigen.

Das erfindungsgemäße Kompositmaterial besteht aus der Mischung einer flüssigen Komponente A, die mindestens ein polymerisierbares, bioresorbierbares Monomer sowie gegebenenfalls ein bioresorbierbares Verdickungsmittel enthält, und einer festen Komponente B, hauptsächlich bestehend aus einem mit einem Polymerisationsinitiator beschichteten, bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff sowie einer festen Komponente C, hauptsächlich bestehend aus einem mit einem Polymerisationsaktivator beschichteten, bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff und ist aushärtbar.

DE 199 39 403 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein bioresorbierbares Kompositmaterial zum Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin, insbesondere zur Verklebung von körpereigenem Hartgewebe, zur Fixierung von künstlichen Implantaten im bzw. am Knochenmaterial, zur Auffüllung von Knochendefekten sowie zur Herstellung von implantierbaren Formkörpern.

Knochenzemente bzw. Knochenersatzmaterialien sind seit längerem bekannt und werden als Zweikomponentensysteme in größerem Umfang in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt. Im allgemeinen bestehen herkömmliche Knochenzemente aus einer festen Komponente, die beispielsweise Polymethylmethacrylat oder Polymethylmethacrylat-co-methylacrylat als Füllstoffe, Bariumsulfat oder Zirkoniumdioxid als Röntgenkontrastmittel und Dibenzoylperoxid als Radikalinitiator enthält sowie einer flüssigen Komponente, die hauptsächlich aus Methylmethacrylat als polymerisationsfähigem Monomer, N,N-Dimethyl-p-toluidin als Polymerisationsbeschleuniger und gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Stabilisatoren oder Kontrastmitteln besteht. Entsprechende Übersichten zur Zusammensetzung und den Eigenschaften dieser bekannten Knochenzemente finden sich in der einschlägigen Literatur (z. B. G. Lewis, J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.) 38 (1997), 155). Die Initiierung der Polymerisation erfolgt bei diesen herkömmlichen Knochenzementen nach dem Vermischen der festen und der flüssigen Komponente durch das Initiatorsystem Dibenzoylperoxid/N,N-Dimethyl-p-toluidin. Der Knochenzement ist physiologisch inert und kann daher nicht resorbiert und durch neugebildetes Knochengewebe ersetzt werden.

In der US 58 47 046 wird ein aus zwei Komponenten bestehendes chirurgisches Bindemittelsystem postuliert, wobei eine Komponente eine polymerisierbare Flüssigkeit, beispielsweise aus der Gruppe der (Meth)-acrylat-Monomere oder der Poly(alkylenglycol-fumarat)e sowie einen Aktivator enthält und die zweite Komponente aus einem partikulären resorbierbaren Polymer, beispielsweise aus der Gruppe der Polyglycolide oder Polylactide, sowie einem Initiator besteht. Der Initiator ist dabei auf der Oberfläche des partikulären Polymers adsorbiert, während ein verwendeter Aktivator direkt dem Monomer zugesetzt und damit ohne eine gewünschte Verzögerung durch Diffusionsprozesse wirksam wird. Werden als polymerisierbare Flüssigkeit (Meth)-acrylat-Monomere verwendet, ist das resultierende Bindemittelsystem nur partiell abbaubar, wogegen die Verwendung von Poly(alkylenglycol-fumarat)en zu vollständig abbaubaren Systemen führt. Der Einsatz von Poly(alkylenglycol-fumarat)en wird auch von anderen Autoren (z. B. A. J. Domb et al. Biomaterials 17 (1996), 411; S. J. Peter et al., J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 8 (1997), 893; G. B. Kharas et al. J. Appl. Polym. Sci. 66 (1997), 1123) zur Herstellung von resorbierbaren Knochenzementen vorgeschlagen.

In der DE 32 04 504 A1 werden neue schwerflüchtige, bei Raumtemperatur flüssige bis feste Mono- und/oder Bis-(meth)-acrylate mit endständigen (Meth)-acrylsäureestern an einer Oligomerkette und ihre Verwendung als chirurgische bzw. dentalmedizinische Binde- und Füllmaterialien beschrieben. Das Kennzeichen dieser Entwicklung besteht darin, daß als Oligomerkette ein im wesentlichen aus Hydroxycarbonsäuren gebildetes Polyester-Oligomer vorliegt. Die Herstellung dieser Polyester-Oligomere erfolgt in einer bevorzugten Ausführungsvariante durch Kondensation entsprechender Hydroxycarbonsäuren (z. B. Glycolsäure) mit Monoalkoholen, Monocarbonsäuren, difunktionellen Alkoholen bzw. Carbonsäuren und/oder funktionellen Carbonsäurederivaten. Die nach Funktionalisierung der Polyester-Oligomere mit (Meth)-acrylsäuregruppen beschriebenen Mono- und/oder Bis-(meth)-acrylate können in herkömmlichen Zweikomponenten-Reaktionsklebstoffen eingesetzt werden, die in der bekannte Weise durch Initiierung mit dem Initiationssystem Dibenzoylperoxid/ N,N-Dimethyl-p-toluidin ausgehärtet werden. Ein wesentlicher Nachteil dieser herkömmlichen Zweikomponenten-Systeme besteht darin, daß beim Einsatz von di- oder trifunktionellen Monomeren aufgrund der bekannten Polymerisationskinetik eine sehr schnelle Polymerisation und Aushärtung des Systems festzustellen ist. Das hat zur Folge, daß einerseits die erforderliche Zeitspanne zwischen dem Anmischen des Systems und seiner Applikation zu kurz ist und andererseits durch die frei werdende Polymerisationswärme eine Schädigung des mit dem System in Kontakt kommenden menschlichen oder tierischen Gewebes befürchtet werden muß. Ein weiterer Nachteil der herkömmlichen Systeme liegt in der Toxizität des Polymerisationsaktivators N,N-Dimethyl-p-toluidin begründet.

In der EP 0 085 944 A1 wird ein bioresorbierbares chirurgisches Bindemittelsystem zum Verkleben von körpereigenem Hartgewebe gegebenenfalls mit Kunststoff und/oder Metall offenbart. Dieses Bindemittelsystem enthält als reaktive Monomere die in der DE 32 04 504 A1 beschriebenen Mono- und/oder Bis-(meth)-acrylate mit endständigen (Meth)-acrylsäureestern an einer Oligomerkette und als Initiator für die Polymerisation Organoborverbindungen. Ein Nachteil dieses Systems besteht in der Empfindlichkeit der als Initiatoren verwendeten Organoborverbindungen gegenüber Sauerstoff, die besondere Anforderungen und Aufwendungen an deren Lagerung und Präparation stellt. Ein weiterer Nachteil liegt in der Toxizität von Organoborverbindungen.

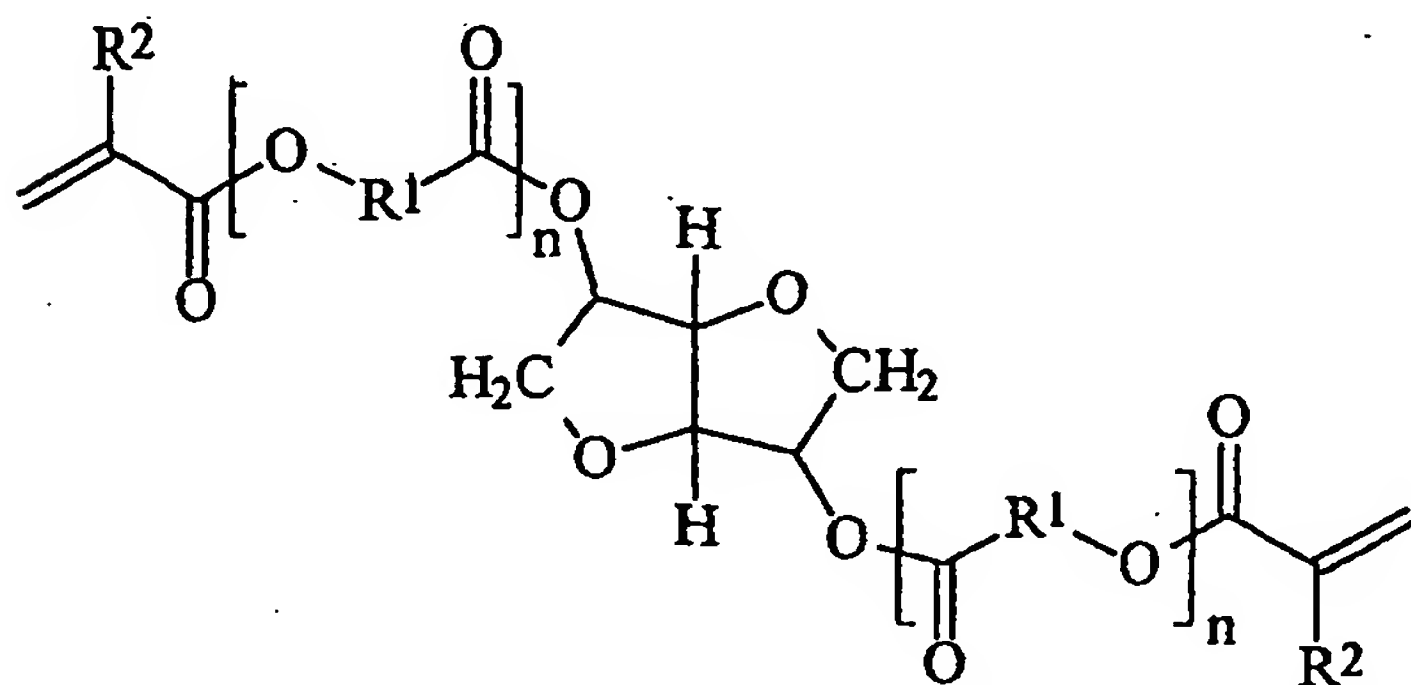
In der DE 196 46 782 A1 werden bioresorbierbare Polymerisationsprodukte aus strahlungshärtbaren Bindemittelsystemen beschrieben, die zur Herstellung von Zahnlacken, Zahn-Inlays bzw. implantierbaren Formkörpern eingesetzt werden können. In diesem Bindemittelsystem werden (Meth)-acrylat-modifizierte Ethylenglycol- und/oder Glycerol-oligo-hydroxycarbonsäureester als polymerisierbares Monomer bzw. Monomergemisch verwendet. Zur Viskositätseinstellung bzw. zur Verminderung des Polymerisationsschrumpfs wird der Zusatz von Glycerol-oligo-hydroxycarbonsäureester bzw. Hydroxylapatit vorgeschlagen. Die Härtung erfolgt durch elektromagnetische Strahlung. Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, daß ein zusätzlicher apparativer Aufwand zur Erzeugung elektromagnetischer Strahlung und ihrer Übertragung an den Ort der Aushärtung erforderlich ist.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein bioabbaubares, selbsthärtendes Kompositmaterial zur Verfügung zu stellen, welches bei seiner Anwendung eine möglichst große Zahl wünschenswerter Eigenschaften in sich vereint. Insbesondere soll das der Erfindung zugrundeliegende Kompositmaterial durch einfaches Vermischen der einzelnen Komponenten in Form einer gieß-, spritz- oder verstreichfähigen Paste herstellbar und applizierbar sein, wobei die Viskosität dieser Paste entsprechend dem Anwendungszweck einstellbar sein sollte. Das Kompositmaterial soll eine gute Haftung auf feuchten und fettigen Hartgewebeoberflächen aufweisen und auch bei Verwendung di- und trifunktionalisierter Monomere sowie unter dem Einfluß von Feuchtigkeit in einem Zeitraum von 3 bis 10 min unter geringer Wärmeentwicklung zu einem festem Verbund aushärten. Weiterhin soll das Kompositmaterial eine hohe Bioverträglichkeit

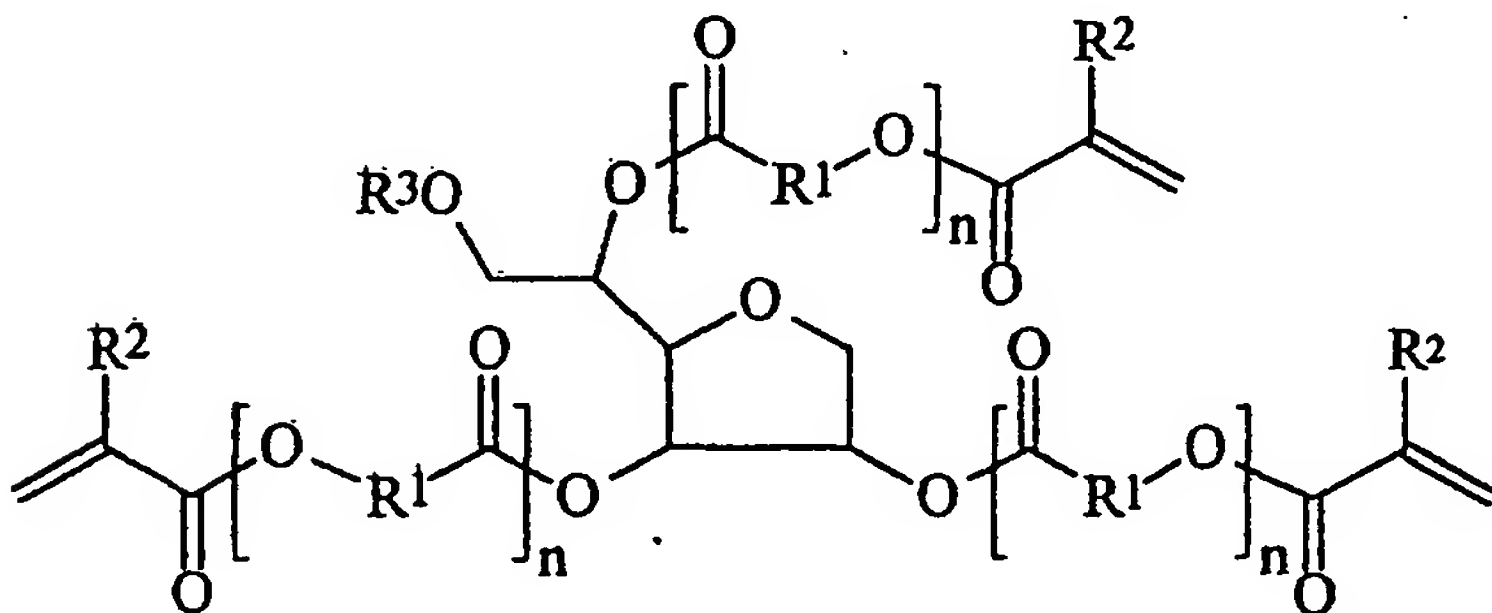
aufweisen, wobei insbesondere auch zugesetzte Polymerisationsaktivatoren oder -modulatoren eine möglichst geringe Toxizität aufweisen sollen. Die Bioresorbierbarkeit des Kompositmaterials im Organismus soll gegeben und entsprechend den Erfordernissen steuerbar sein. Es wird u. a. angestrebt, daß durch die schnelle Resorption des Füllstoffs unter in vivo-Bedingungen ein Porensystem entsteht, wobei jedoch gleichzeitig durch die vernetzte langsamer resorbierbare Matrix der mechanische Verbund mit den an den Knochendefekt angrenzenden Knochenbereichen erhalten bleibt. Das Porensystem soll ein geleitetes Wachstum von Knochengewebe in den Knochendefekt gewährleisten. Nach der Aushärtung soll das Kompositmaterial mechanisch bearbeitbar sein, also beispielsweise eine maschinelle Formgebung durch Bohren, Fräsen oder Drehen ermöglichen.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß ein Kompositmaterial zur Verfügung gestellt wird, das dadurch gekennzeichnet ist, daß eine flüssige Komponente A, die mindestens ein polymerisierbares Monomer sowie gegebenenfalls ein bioresorbierbares Verdickungsmittel enthält, mit einer festen Komponente B, hauptsächlich bestehend aus einem mit einem Polymerisationsinitiator beschichteten bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff sowie einer festen Komponente C, hauptsächlich bestehend aus einem mit einem Polymerisationsaktivator beschichteten bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff vermischt und zur Aushärtung gebracht werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß die in der flüssigen Komponente A hauptsächlich enthaltenen polymerisierbaren Monomere Verbindungen der Formel I



und/oder der Formel II



sind, worin

R^1 -CH₂-, -CH(CH₃)- und/oder -(CH₂)₅-,

R^2 H und/oder CH₃,

R^3 -(CH₂)_m-CH₃ wobei m eine ganze Zahl zwischen 0 und 20

sowie n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten.

Die erfindungsgemäßen Monomere können in einfacher Weise in reiner Form durch Ringöffnungs-Polymerisation der entsprechenden Lactone in Gegenwart von mono- und/oder bicyclischen Zuckeralkoholethern sowie nachfolgende Funktionalisierung der hydroxylichen Endgruppen mit Methacrylatgruppen in Analogie zu an sich literaturbekannten Vorschriften hergestellt werden.

Die erfindungsgemäße Komponente A ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß sie geeignete polymerisierbare Comonomere enthalten kann. Der Gehalt dieser Comonomere liegt vorzugsweise im Bereich von 5–40 Ma-% bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente A. Beispiele für geeignete Comonomere sind: Methylmethacrylat, (2-Hydroxyethyl)-methacrylat, Methacrylsäure; Glyceroldimethacrylat, Triethylenglykoldimethacrylat, Poly-(ethylenglykol)-methacrylat, Acrylsäure, Acrylsäure-poly-(2-carboxyethylester).

Die erfindungsgemäße Komponente A ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß sie ein geeignetes, im jeweiligen Monomer oder Monomergemisch lösliches, resorbierbares Verdickungsmittel enthalten kann. Erfindungsgemäß kann der Anteil des Verdickungsmittels bis zu 40 Ma-% bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente A betragen. Beispiele für geeignete Verdickungsmittel sind: Poly-L-lactid, Poly-D-lactid, Poly-D,L-lactid, Polyglycolid, Polycaprolacton, Polydioxanon, Polyglycosalicylat und Copolymere dieser Verbindungen.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, das in den Komponenten B und C als bioresorbierbare anorganische Füllstoffe Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Calciumphosphat, Hydroxylapatit und/oder Mischungen dieser Verbindungen verwendet werden. Besonders bevorzugt ist es, das Calciumcarbonat als Füllstoff verwendet wird.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, das der in der Komponente B enthaltene Füllstoff oder die Füllstoffmischung auf der Oberfläche mit einem geeigneten Polymerisationsinitiator beschichtet ist. Diese Beschichtung wird durch an sich be-

kannte Verfahren, beispielsweise durch Behandeln des Füllstoffs mit einer Lösung des Polymerisationsinitiators und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erzeugt. Beispiele für geeignete Polymerisationsinitiatoren sind Dibenzoylperoxid, Dilauroylperoxid, Azoisobutyronitril, 4,4'-Azo-bis-(4-cyan-pentansäure), Kaliumpersulfat, Ammoniumpersulfat.

5 Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß der Gehalt des Polymerisationsinitiators in der Komponente B im Bereich von 0,5 bis 5 Ma-% bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente B liegt.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, das der in der Komponente C enthaltene Füllstoff oder die Füllstoffmischung auf der Oberfläche mit einem geeigneten Polymerisationsaktivator beschichtet ist. Diese Beschichtung wird in der gleichen Weise wie die Beschichtung des Füllstoffs der Komponente B hergestellt. Beispiele für geeignete Polymerisationsakti-
10 vatoren sind Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin, deren bei Raumtemperatur im festen Zustand vorliegende Ester, N,N-Dimethylaminobenzylalkohol. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß der Gehalt des Polymerisationsaktivators in der Komponente C im Bereich von 1 bis 6 Ma-% bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente liegt.

Das erfindungsgemäße Kompositmaterial wird durch Vermischen der flüssigen Komponente A mit den beiden festen
15 Komponenten B und C hergestellt. Der jeweilige Anteil der einzelnen Komponenten im Kompositmaterial kann in Abhängigkeit vom vorgesehenen Anwendungszweck variiert werden. Vorzugsweise werden zur Herstellung des Kompositmaterials 40–60 Ma-% der flüssigen Komponente A mit 20–30 Ma-% der Komponente B und 20–30 Ma-% der Komponente C vermischt.

Das erfindungsgemäße Kompositmaterial liegt nach seiner Herstellung durch Vermischen der Komponenten A, B und
20 C als pastös verstreichbares bis fließfähig injizierbares Material vor und kann in diesem Zustand bis zum Einsetzen der Aushärtungsreaktion weiterverarbeitet bzw. appliziert werden.

Beim Vermischen des erfindungsgemäßen Kompositmaterials setzt die Polymerisation und somit die Aushärtung nicht sofort ein, sondern verzögert, und zwar nach 3 bis 10 Minuten in Abhängigkeit vom Initiator- und Aktivatorgehalt. Beim erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt erst eine Initiierung der Polymerisation, wenn sich die Initiatorschicht des Füll-
25 stoffs der Komponente B und die Aktivatorschicht des Füllstoffs der Komponente C im Monomergemisch gelöst haben und der gelöste Initiator sowie der gelöste Aktivator aufeinander zu diffundiert sind. Erst nach dem Zusammentreffen des Initiators mit dem Aktivator wird durch Zerfall des Initiators die Polymerisation ausgelöst. Der Polymerisationsauslösung sind somit Lösungs- und Diffusionsprozesse vorgelagert. Diese Prozesse sind geschwindigkeitsbestimmend. Dadurch ist es möglich, die erfindungsgemäßen di- und trifunktionellen Monomere zu verwenden.

30 Das erfindungsgemäße Kompositmaterial liegt nach seiner Aushärtung als festes Material vor, das durch übliche mechanische Bearbeitungsverfahren wie Bohren, Fräsen, Drehen oder Sägen in der gewünschten Weise weiterbearbeitet werden kann.

Die neuen erfindungsgemäßen Kompositmaterialien eignen sich zur Verklebung von körpereigenen-i Hartgewebe, zur Fixierung von künstlichen Implantaten im oder am Knochenmaterial, zur Auffüllung von Knochendefekten und/oder zur
35 Herstellung von implantierbaren Formkörpern.

Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung soll anhand der vorliegenden Beispiele noch näher erläutert werden.

Darstellung biologisch abbaubarer flüssiger Monomere

40 (Beispiele 1 und 2)

Beispiel 1

Dianhydro-D-glucitol-bis-[(oligo-L-lactyl)-methacrylat]

45 Ein Gemisch aus 7,3 g (0,05 mol) Dianhydro-D-glucitol, 14,41 g (0,1 mol) L-Lactid und 90 mg Zinn(II)-2-ethylhexanoat wird unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden bei 140°C gerührt. Nach Abkühlen des Gemisches auf Raumtemperatur erhält man einen transparenten zähen Feststoff, der in 40 ml Methylenchlorid gelöst und anschließend in 400 ml Heptan umgefällt wird. Das gereinigte Produkt löst man in 40 ml Methylenchlorid. Dazu werden 20,2 g (0,2 mol) Triethylamin gegeben. Unter Eiskühlung, Feuchtigkeitsausschluß und Rühren werden 15,68 g (0,15 mol) Methacrylsäurechlorid
50 vorsichtig zugetropft. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Man gibt 20 ml Methylenchlorid zu. Danach wird das Reaktionsgemisch nacheinander zweimal mit je 50 ml 1 N Salzsäure, zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Das Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und mit 20 mg p-Methoxyphenol versetzt. Im Vakuumrotationsverdampfer wird bei einer Badtemperatur von 30–35°C das Methylenchlorid abgezogen. Anschließend entfernt man noch verbliebene letzte Spuren von Methylenchlorid im Ölpumpenvakuum. Man erhält ein hellgelbes Öl.

Ausbeute: m = 16,68 g (58,5%)

IR (cm⁻¹): 3110 (νCHsp²), 2995 (νCHsp³), 2945 (νCHsp³), 2879 (νCHsp³), 1758 (C=O), 1722 (C=O), 1639 (C=C).

60

Beispiel 2

Sorbitanmonostearat-tris-[(oligo-L-lactyl)-methacrylat]

65 Ein Gemisch aus 12,94 g (0,03 mol) Sorbitanmonostearat, 13,00 g (0,09 mol) L-Lactid und 42 mg Zinn(II)-2-ethylhexanoat wird unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden bei 140°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur erhält man einen transparenten zähen Feststoff, der in 40 ml Methylenchlorid gelöst und anschließend in 400 ml Heptan umgefällt wird. Das gereinigte Produkt löst man in 40 ml Methylenchlorid. Dazu werden 18,18 g (0,18 mol) Triethylamin gegeben.

Unter Eiskühlung, Feuchtigkeitsausschluß und Rühren werden 14,11 g (0,135 mol) Methacrylsäurechlorid vorsichtig zugetropft. Anschließend läßt man unter Rühren das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Man gibt 20 ml Methylenchlorid zu und schüttelt das Reaktionsgemisch nacheinander zweimal mit je 50 ml 1 N Salzsäure, zweimal mit je 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und abschließend dreimal mit 100 ml Wasser aus. Das so gereinigte Produkt wird über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Zugabe von 20 mg p-Methoxyphenol wird im Vakuumrotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 30–35°C das Methylenchlorid abdestilliert. Anschließend entfernt man noch verbliebene letzte Spuren von Methylenchlorid im Ölpumpenvakuum. Man erhält ein rötlich-gelbes Öl.

Ausbeute: m = 21,7 g (68%)

IR ν (cm^{-1}): 2931 (νCHsp^3), 2856 (νCHsp^3), 1762 ($\text{C}=\text{O}$), 1726 ($\text{C}=\text{O}$), 1636 (νCHsp^2), 1637 ($\text{C}=\text{C}$). 5

Synthese eines biologisch abbaubaren Verdickungsmittels

Beispiel 3

Dianhydro-D-glucitol-bis-(oligo-D,L-lactid)

Ein Gemisch aus 0,109 g (0,75 mmol) Dianhydro-D-glucitol und 13,00 g (90 mmol) D,L-Lactid wird in Gegenwart von 42 mg Zinn(II)-2-ethylhexanoat unter Luftausschluß vier Stunden bei 140°C gerührt. Es entsteht eine klare Schmelze, die nach Abkühlung auf Raumtemperatur in 40 ml Methylenchlorid gelöst wird. Die Lösung wird in 400 ml n-Heptan eingetropft und die spezifisch schwerere Phase wird abgetrennt. Nach vollständiger Entfernung der Lösungsmittelreste im Vakuum erhält man einen glasartigen farblosen Feststoff. 15

Ausbeute: 12,2 g (93%)

IR (KBr, cm^{-1}): 3507 (νOH), 3000 (νCHsp^3), 2947 (νCHsp^3), 1759 ($\text{C}=\text{O}$), 1088 ($\nu\text{C-O-C}$) M_n (GPC) 12 896 g/mol. 20

Herstellung von selbsthärtenden Kompositsystemen

Beispiel 4

Es werden 50 Massenteile einer Komponente A bestehend aus 30
 56 Masseprozent Dianhydro-D-glucitol-bis-[(oligo-L-lactyl)-methacrylat] ($n = 2$)
 12 Masseprozent Methacrylsäuremethylester
 12 Masseprozent Methacrylsäure-2-hydroxyethylester
 20 Masseprozent Dianhydro-D-glucitol-bis-(oligo-D,L-lactid) ($n = 120$)
 mit 25 Massenteilen einer initiatorbeschichteten Komponente B der Zusammensetzung 35
 94,67 Masseprozent Calciumcarbonat
 5,33 Masseprozent Dibenzoylperoxid (75%)
 sowie mit 25 Massenteilen einer aktivatorbeschichteten Komponente C bestehend aus
 4,0 Masseprozent Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin
 96,0 Masseprozent Calciumcarbonat 40
 miteinander innig vermischt. Es entsteht eine gut streichbare, nichttropfende Masse. Nach etwa 3–4 Minuten setzt die Aushärtung ein, die nach weiteren 4 Minuten beendet ist.

Beispiel 5

Es werden 50 Massenteile einer Komponente A bestehend aus 45
 46 Masseprozent Dianhydro-D-glucitol-bis[(oligo-L-lactyl)-methacrylat] ($n = 2$)
 10 Masseprozent Methacrylsäuremethylester
 24 Masseprozent Methacrylsäure-2-hydroxyethylester
 20 Masseprozent Dianhydro-D-glucitol-bis-(oligo-D,L-lactid) ($n = 120$) 50
 mit 25 Massenteilen einer initiatorbeschichteten Komponente B der Zusammensetzung
 94,67 Masseprozent Calciumcarbonat
 5,33 Masseprozent Dibenzoylperoxid (75%)
 sowie mit 25 Massenteilen einer aktivatorbeschichteten Komponente C bestehend aus
 4,0 Masseprozent Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin 55
 96,0 Masseprozent Calciumcarbonat
 miteinander innig vermischt. Es entsteht eine gut streichbare, nichttropfende Masse. Nach etwa 3–4 Minuten setzt die Aushärtung ein, die nach weiteren 4 Minuten beendet ist.

Beispiel 6

Es werden 50 Massenteile einer Komponente A bestehend aus 60
 46 Masseprozent Dianhydro-D-glucitol-bis-[(oligo-L-lactyl)-methacrylat] ($n = 2$)
 10 Masseprozent Methacrylsäuremethylester
 24 Masseprozent Methacrylsäure-2-hydroxyethylester 65
 20 Masseprozent Dianhydro-D-glucitol-bis-(oligo-D,L-lactid) ($n = 200$)
 mit 25 Massenteilen einer initiatorbeschichteten Komponente B der Zusammensetzung
 94,67 Masseprozent Calciumcarbonat

5,33 Masseprozent Dibenzoylperoxid (75%)
sowie mit 25 Massenteilen einer aktivatorbeschichteten Komponente C bestehend aus
4,0 Masseprozent Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin
96,0 Masseprozent Calciumcarbonat

5 miteinander innig vermischt. Es entsteht eine gut streichbare, nichttropfende Masse. Nach etwa 3–4 Minuten setzt die Aushärtung ein, die nach weiteren 4 Minuten beendet ist.

Zugscherfestigkeitsuntersuchungen von Verklebungen unter Verwendung der selbsthärtenden Kompositsysteme

10 Für Probeverklebungen unter simulierten in vivo-Bedingungen wurden getrocknete und entfettete Probekörper aus Rinderknochen mit Klebeflächen in den Abmessungen 7×7 mm verwendet. Die Probekörper wurden in SBF (Simulated Body Fluid)-Medium (Herstellung nach S.-B. Cho et al.; J. Am. Ceram. Soc. 78 (1995), 1769–1774) bzw. in Ölsäureethylester 18 h bei Raumtemperatur eingelegt. Nach der Entnahme aus dem entsprechenden Medium wurde anhaftende Flüssigkeit durch Abtupfen entfernt und die Probekörper bei 37°C im feuchten Zustand mit dem jeweiligen Komposit-
15 system verklebt. Anschließend wurden die Verklebungen weitere 18 h bei Raumtemperatur im entsprechenden Medium gelagert und die Zugscherfestigkeit mit einer Zugprüfmaschine bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

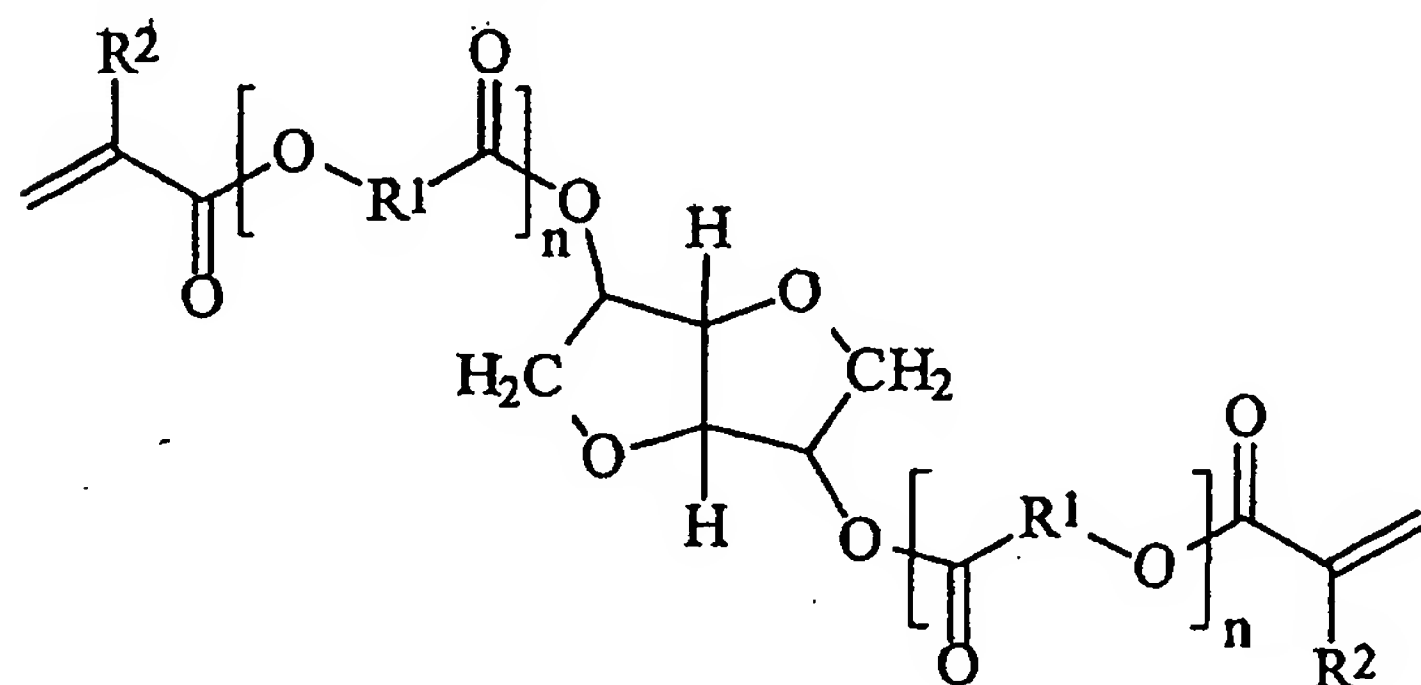
Tabelle 1

Kompositsystem	Zugscherfestigkeit [MPa] der Verklebungen nach Lagerung in	
	SBF-Medium	Ölsäureethylester
Beispiel 4	6,1	19,4
Beispiel 5	6,8	7,8
Beispiel 6	12,3	9,1

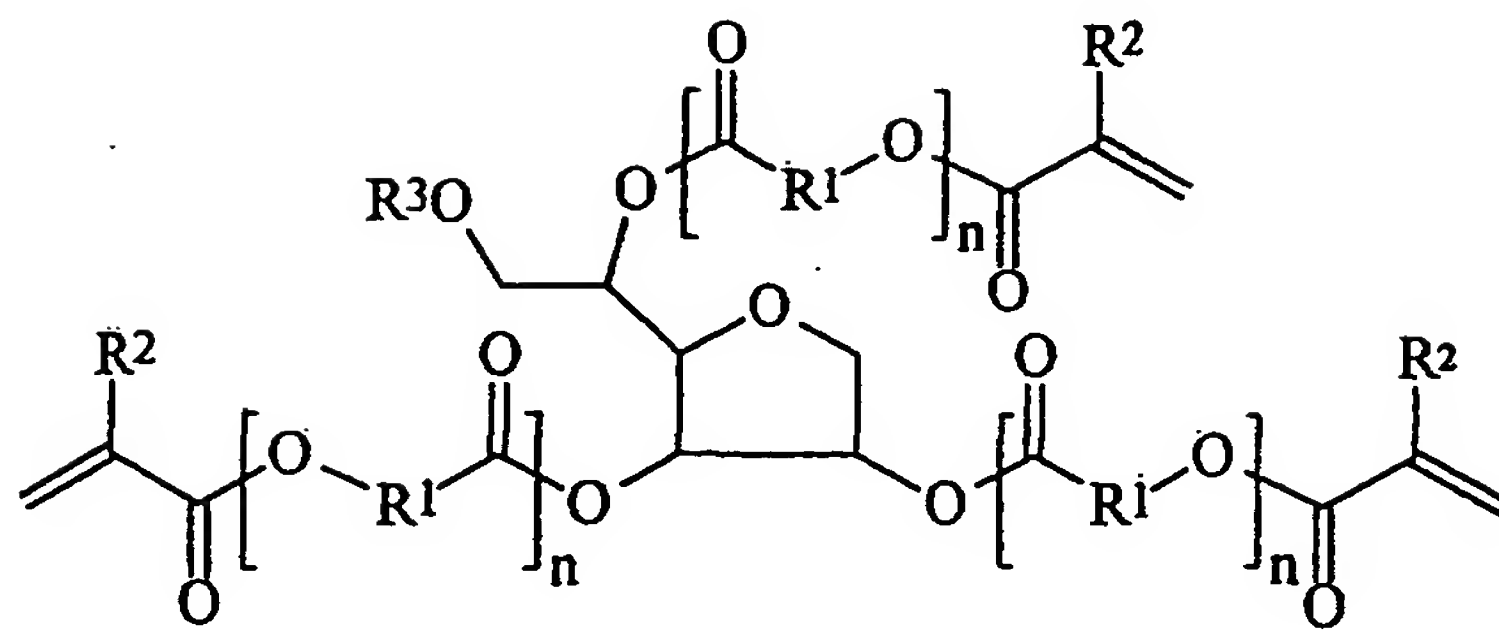
Patentansprüche

35 1. Biologisch abbaubares Kompositmaterial, **dadurch gekennzeichnet**, daß es aus der Mischung einer flüssigen Komponente A, die mindestens ein polymerisierbares, bioresorbierbares Monomer sowie gegebenenfalls ein bioresorbierbares Verdickungsmittel enthält, mit einer festen Komponente B, hauptsächlich bestehend aus einem mit einem Polymerisationsinitiator beschichteten, bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff sowie einer festen Komponente C, hauptsächlich bestehend aus einem mit einem Polymerisationsaktivator beschichteten, bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff besteht und aushärtbar ist.

40 2. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die in der flüssigen Komponente A verwendeten Monomere hauptsächlich Verbindungen der Formel I



und/oder der Formel II



sind, worin

R^1 -CH₂-, -CH(CH₃)- und/oder -(CH₂)₅-,

R^2 H und/oder CH₃,

R^3 -(CH₂)_m-CH₃ wobei m eine ganze Zahl zwischen 0 und 20

sowie n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten.

3. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die flüssige Komponente A geeignete polymerisierbare Comonomere enthält, die vorzugsweise aus der folgenden Gruppe oder aus deren Mischungen ausgewählt sind, nämlich Methylmethacrylat, (2-Hydroxyethyl)-methacrylat, Methacrylsäure, Glyceroldimethacrylat, Diethylenglykoldimethacrylat, Triethylenglykoldimethacrylat, Poly-(ethylenglykol)-dimethacrylat, Acrylsäure oder Acrylsäure-poly-(2-carboxyethylester). 20
4. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt dieser Comonomere vorzugsweise im Bereich von 5–40 Ma-% bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente A liegt. 25
5. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente A ein geeignetes, im jeweiligen Monomer oder Monomergemisch lösliches, resorbierbares Verdickungsmittel enthält, welches vorzugsweise aus der folgenden Gruppe oder aus deren Mischungen ausgewählt ist, nämlich Poly-L-lactid, Poly-D-lactid, Poly-D,L-lactid, Polyglycolid, Poly(lactid-co-glycolid), Polycaprolacton, Polydioxanon, Polyglycosalicylat oder Copolymeren dieser Verbindungen. 30
6. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Verdickungsmittels bis zu 40 Ma-% bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente A beträgt.
7. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die bioresorbierbaren anorganischen Füllstoffe in den festen Komponenten B und C aus der folgenden Gruppe oder deren Mischungen ausgewählt sind, nämlich Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Calciumphosphat oder Hydroxylapatit. 35
8. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der in der Komponente B enthaltene bioresorbierbare, anorganische Füllstoff oder die Füllstoffmischung auf der Oberfläche mit einem geeigneten Polymerisationsinitiator beschichtet ist. 40
9. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der auf die Oberfläche des bioresorbierbaren, anorganischen Feststoffs der Komponente B aufgebrachte Polymerisationsinitiator aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist, nämlich Dibenzoylperoxid, Dilauroylperoxid, Azoisobutyronitril, 4,4'-Azo-bis-(4-cyan-pentansäure), Kaliumpersulfat oder Ammoniumpersulfat.
10. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt des Polymerisationsinitiators in der Komponente B 0,5 bis 5 Ma-% bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente B liegt. 45
11. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der in der Komponente C enthaltene bioresorbierbare, anorganische Füllstoff oder die Füllstoffmischung auf der Oberfläche mit einem geeigneten Polymerisationsaktivator beschichtet ist. 50
12. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der auf die Oberfläche des bioresorbierbaren, anorganischen Feststoffs der Komponente C aufgebrachte Polymerisationsaktivator aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist, nämlich Bis-N,N-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin, deren bei Raumtemperatur im festen Zustand vorliegende Ester oder N,N-Dimethylaminobenzylalkohol.
13. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt des auf die Oberfläche des bioresorbierbaren, anorganischen Feststoffs aufgebrachten Polymerisationsaktivators in der Komponente C im Bereich von 1 bis 6 Ma-% bezogen auf die Gesamtmasse der Komponente C liegt. 55
14. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es 40–60 Ma-% der flüssigen Komponente A, 20–30 Ma-% der festen Komponente B und 20–30 Ma-% der festen Komponente C enthält. 60
15. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß dieses nach seiner Herstellung durch Vermischen der Komponenten bei Raum- oder Körpertemperatur als pastöses verstreichbares bis fließfähiges, vergießbares oder injizierbares Material vorliegt und nach 3–10 Minuten zu einer festen Masse aushärtet. 65
16. Biologisch abbaubares Kompositmaterial nach einem der Patentansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß dieses nach seiner Aushärtung durch mechanische Bearbeitungsverfahren, insbesondere Bohren, Drehen, Fräsen oder Sägen weiterbearbeitet werden kann.

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.